Volume 20 Issue 70
Originally issued as B8



Global Journal of Medical Research: B
Pharma, Drug Discovery, Toxicology & Medicine
Volume 20 Issue 8 Version 1.0 Year 2020
Type: Double Blind Peer Reviewed International Research Journal
Publisher: Global Journals Inc. (USA)
Online ISSN: 2249-4618 & Print ISSN: 0975-5888

Insulin Resistance and Pharmacotherapy Effectiveness in Patients with Long – Term Diabetes Mellitus Type 2

By Sorokina Yulia Andreevna, Lovcova Lubov Valerievna, Zanozina Olga Vladimirovna & Urakov Alexander Livevich
Privolzhsky Research Medical University

Abstract- *Introduction:* With the development of the availability of genetic research, a multiplex approach to determining the pharmacotherapy tactics has become possible, taking into account the individual characteristics of the patient. Nevertheless, the modern tactics of pharmacotherapy "to failure" has been adopted, which over time leads to the intensification of therapy. A personalized approach to the pharmacotherapy of type 2 diabetes mellitus by determining the genotype of endothelial synthase of nitric oxide will predict the effectiveness of metformin monotherapy in the debut of the disease and reduce the risk of decompensation and complications with long-term type 2 diabetes mellitus.

The aim of the study was to monitor the effectiveness of metformin pharmacotherapy for long-term type 2 DM, depending on the patient's genotype.

Keywords: *type 2 diabetes mellitus, monotherapy, methformin, eNOS3 gene polymorphism, insulin resistance.*

GJMR-B Classification: *NLMC Code: WB 330*



INSULINRESISTANCEANDPHARMACOTHERAPYEFFECTIVENESSINPATIENTSWITHLONGTERMDIABETESMELLITUSTYPE2

Strictly as per the compliance and regulations of:



© 2020. Sorokina Yulia Andreevna, Lovcova Lubov Valerievna, Zanozina Olga Vladimirovna & Urakov Alexander Livevich. This is a research/review paper, distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-Noncommercial 3.0 Unported License http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/), permitting all non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Insulin Resistance and Pharmacotherapy Effectiveness in Patients with Long – Term Diabetes Mellitus Type 2

Индивидуальные показатели инсулинорезистентности и эффективности фармакотерапии при длительно текущем СД 2 типа

Sorokina Yulia Andreevna [α], Lovcova Lubov Valerievna [σ], Zanozina Olga Vladimirovna [ρ] & Urakov Alexander Livevich [ω]

Резюме- ***Введение:*** **С развитием доступности генетических исследований стал возможным мультиплексный подход к определению тактики фармакотерапии с учетом индивидуальных особенностей пациента. Тем не менее, принята современная тактика фармакотерапии «до неудачи», что с течением времени приводит к интенсификации терапии. Персонализированный подход к фармакотерапии сахарного диабета 2 типа при помощи определения генотипа эндотелиальной синтазы оксида азота позволит спрогнозировать эффективность монотерапии метформином в дебюте заболевания и снизить риск декомпенсации и осложнений при длительно текущем сахарном диабете 2 типа.**

Целью исследования стал мониторинг эффективности фармакотерапии метформином длительно текущего СД 2 типа в зависимости от генотипа пациента.

Материалы и методы: **одноцентровое рандомизированное проспективное исследование 200 пациентов, направленных на плановую госпитализацию. Определяли однонуклеотидный полиморфизм гена (ОНП) *eNOS3*, уровень гликированного гемоглобина. Для оценки инсулинорезистентности применялась гомеостатическая модель 2 (HOMA2) с использованием уровня С-пептида. По результатам генетического исследования пациенты разделены на три группы: с генотипами CC, TC и TT.**

Результаты и обсуждение: **Пациенты группы с генотипом CC достигли и удерживали уровень гликированного гемоглобина ниже целевого в 80% случаев при применении метформина в дозе 1700 мг в сутки. Ни один из представителей генотипов TC и TT не достиг целевых значений гликированного гемоглобина. Таким образом, применения метформина в качестве монотерапии для компенсации углеводного обмена недостаточно при TC и TT генотипах, т.е. требуется комбинированная сахароснижающая фармакотерапия, в том числе инсулинотерапия.**

Заключение: **Выявление наличия того или иного аллеля гена *eNOS3* предоставляет возможность более раннего назначения соответствующих препаратов в индивидуальной дозе для снижения инсулинорезистентности и вероятного ограничения прогрессирования сахарного диабета, а также увеличения степени компенсации углеводного обмена.**

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, эндотелиальная синтаза, метформин, полиморфизм гена eNOS3, инсулинорезистентность.

Abstract- ***Introduction:*** With the development of the availability of genetic research, a multiplex approach to determining the pharmacotherapy tactics has become possible, taking into account the individual characteristics of the patient. Nevertheless, the modern tactics of pharmacotherapy "to failure" has been adopted, which over time leads to the intensification of therapy. A personalized approach to the pharmacotherapy of type 2 diabetes mellitus by determining the genotype of endothelial synthase of nitric oxide will predict the effectiveness of metformin monotherapy in the debut of the disease and reduce the risk of decompensation and complications with long-term type 2 diabetes mellitus.

The aim of the study was to monitor the effectiveness of metformin pharmacotherapy for long-term type 2 DM, depending on the patient's genotype.

Materials and methods: A single-center, randomized, prospective study of 200 patients referred for planned hospitalization. The single nucleotide polymorphism of the gene eNOS3, the level of glycated hemoglobin. Homeostatic model 2 (HOMA 2) was applied to evaluate insulin resistance in patients. In consistency with the results, patients were divided into three groups: with the CC, TC and TT genotype.

Results and discussion: Patients of the CC genotype group achieved and kept glycated hemoglobin below the target level in 80% of cases, when metformin was used at a dose of 1700 mg per day. No one of the patients, who representatives of the TC and TT genotypes reached the target values of glycated hemoglobin. Thus, the use of metformin as monotherapy to compensate for carbohydrate metabolism is not enough for TC and TT genotypes, and combination hypoglycemic pharmacotherapy, including insulin therapy, is required.

Author α: The Department of General and Clinical Pharmacology Privolzhsky Research Medical University, Candidate of Biological Sciences, Associate Professor. e-mail: zwx@inbox.ru

Author σ: Head of the Department of General and Clinical Pharmacology Privolzhsky Research Medical University Doctor of Medical Sciences, Associate Professor. e-mail: lovcovalubov@mail.ru

Author ρ: The Department of Therapy Privolzhsky Research Medical University, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor. e-mail: zwx2@mail.ru

Author ω: Head of the Department of General and Clinical Pharmacology Izhevsk State Medical Academy, Doctor of Medical Sciences, Professor. e-mail: urakoval@live.ru

© 2020 Global Journals

Conclusion: Identification of the presence of a particular eNOS3 gene allele provides the possibility of earlier prescribing appropriate drugs in an individual dose to reduce insulin resistance and likely limit the progression of diabetes mellitus, as well as increase the degree of compensation for carbohydrate metabolism.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, monotherapy, methformin, eNOS3 gene polymorphism, insulin resistance.

I. Введение

Общеизвестно, что сахарный диабет (СД) приобрел статус неинфекционной эпидемии. Согласно данным международной федерации диабета, более 415 млн. человек во всем мире страдают СД 2 типа, а по предварительным подсчетам к 2040 г. это число достигнет 642 млн. При этом, на данный момент 320,5 млн. пациентов с СД 2 типа относятся к группе трудоспособного населения от 20 до 64 лет [1].

Фармакотерапия занимает основное место в лечении СД. Сахароснижающие лекарственные средства назначаются с момента диагностирования СД и на всю последующую жизнь пациента. Основными принципами фармакотерапии СД являются: патогенетический подход, учет сопутствующих заболеваний, максимальная эффективность при максимальной безопасности. С внедрением современных методов диагностики СД при условии доступности методов генетических исследований стал возможным мультиплексный подход к определению тактики фармакотерапии с учетом индивидуальных особенностей пациента (рисунок 1) [2].

В отличие от моногенных форм диабета (MODY, неонатальный диабет и некоторые другие), СД 2 типа характеризуется множеством вариаций и модификаций генов, которые определяют не только развитие и тяжесть течения заболевания, но и ответ на фармакотерапию, формируя «портрет пациента» [3].

На данный момент активно проводятся исследования эффективности и безопасности сахароснижающих препаратов в зависимости от мутации генов, связанных с развитием СД 2 типа (*PPARG, DIPOR2, ADAMTS9, IRS1, GCKR, KLF14, ADIPOQ*), связанных с мишенью лекарственных препаратов (*SUR1, GLPR-1*), а также влияющих на фармакокинетику препарата (*MATE и OCT*). Особый интерес представляют мутации генов, вовлеченных в фармакодинамику сахароснижающих средств опосредованным образом. Например, вариации гена карбоксипептидазы и гена, отвечающего за развитие пигментного ретинита [4].

На фоне стремительного роста заболеваемости СД 2 типа проведение многоцентровых исследований позволяет получать объективную информацию об эпидемиологической ситуации в отношении СД и его осложнений, оценивать эффективность различных схем проводимой терапии и диагностических стратегий, направленных на выявление системных сосудистых осложнений заболевания. Фармакоэпидемиологическими исследованиями было доказано, что самым назначаемым препаратом является метформин, как в монотерапии, так и в комбинации с другими препаратами. При этом у трети пациентов отмечен неадекватный гликемический контроль ($HbA_1c>8\%$), у большинства больных было выявлено наличие от двух до шести хронических осложнений СД [5]. Большую часть затрат составляют потери внутреннего валового продукта вследствие нетрудоспособности пациентов. На лечение осложнений СД приходится 57% прямых медицинских затрат, тогда как на долю сахароснижающей терапии – всего 10% [6].

Такой традиционный подход к фармакотерапии можно описать как стратегию лечения «до неудачи». То есть, в соответствии с рекомендациями, в зависимости от исходного уровня показателя компенсации углеводного обмена подбирается та или иная фармакотерапия с последующим контролем не реже 1 раза в месяц и с принятием решения об интенсификации не позднее, чем через 6 месяцев. И даже при таком графике коррекции фармакотерапии СД 2 типа, который часто не соблюдается пациентами, как показали результаты исследования ФОРСАЙТ, коррекция гипергликемии и других нарушений при СД происходит постфактум [7].

В связи с этим, особое значение приобретает прогнозирование эффективности фармакотерапии СД 2 типа ещё на этапе определения ее тактики.

С этой целью был разработан способ прогнозирования эффективности терапии больных СД 2 типа метформином в стандартной дозе 1700 мг в сутки при назначении его в качестве монотерапии, который основан на определении генотипа эндотелиальной синтазы оксида азота (*eNOS3*) у пациентов в дебюте заболевания с удовлетворительным контролем гликемии с целью прогноза эффективности. Выбор гена был обоснован тем, что метформин является донатором оксида азота (NO) [8] и улучшает NO-зависимую утилизацию глюкозы [9].

Установлено, что через три месяца применения метформина в дозе 1700 мг/сутки у всех пациентов с генотипом CC наблюдается эффективное снижение гликогемоглобина на 1% и достижение его целевых значений [10]. У пациентов с генотипами TC и TT за три месяца фармакотерапии метформином динамика снижения уровня гликемии и гликированного гемоглобина несущественна, и при прогнозировании на 6 месяцев может не достичь требуемой удовлетворительной динамики снижения HbA1c на 0,5-1% [11].

Следует отметить, что для большинства пациентов среднего возраста при удовлетворительной компенсации целевое значение гликированного гемоглобина составляет менее 7%. Если исходный показатель HbA1c находится в целевом диапазоне или

© 2020 Global Journals

превышает индивидуальный целевой уровень менее чем на 1,0 %, то лечение можно начинать с монотерапии (приоритетным препаратом является метформин при отсутствии противопоказаний). При этом эффективным считается темп снижения HbA1c ≥ 0,5 % за 6 месяцев наблюдения [11]. Однако с течением времени многим пациентам требуется интенсификация терапии вследствие того, что достижение целевых показателей гликированного гемоглобина при традиционной тактике становится невозможным. В связи с этим, целью исследования стал мониторинг эффективности фармакотерапии метформином длительно текущего СД 2 типа в зависимости от генотипа пациента.

II. Материалы и Методы

Дизайн исследования: одноцентровое проспективное рандомизированное исследование. Проводилось наблюдение за динамикой эффективности фармакотерапии в прогрессе заболевания в зависимости от генотипа пациента при поступлении в порядке плановой госпитализации (200 пациентов). Однонуклеотидный полиморфизм гена (ОНП) *eNOS3* (rs 2070744) определяли методом полимеразной цепной реакции в реальном времени при использовании стандартных наборов (НПФ «Литех», Россия). Гликированный гемоглобин определяли на жидкостном хроматографе Bio-Rad со стандартными наборами (Франция). Уровень С-пептида, используемого для расчета показателей HOMA 2-IR, HOMA 2-B и HOMA 2-IS гомеостатической модели, оценивали с помощью диагностических иммуноферментных тест-систем «Mercodia C-peptide ELISA specific». При статистической обработке полученных данных применялись непараметрические методы анализа. Различия между независимыми группами оценивали с помощью U критерия Манна-Уитни. Различия между зависимыми группами оценивались с помощью критерия Вилкоксона. Показатели представлены в виде: Медиана [25% квартиль;75% квартиль]. Расчет показателей гомеостатической модели 2 (HOMA2) проводили с помощью специализированного приложения, разработанного Оксфордским Университетом, версия 2.2.3 [12].

III. Результаты и Обсуждение

Группы пациентов с генотипами ОНП *eNOS3* CC, TC и TT были сопоставимы по полу, возрасту, длительности СД 2 типа, наличию сопутствующих заболеваний и диабетических осложнений, сопутствующей фармакотерапии. При средней длительности СД 2 типа 10 лет у обследованных пациентов целевой показатель гликированного гемоглобина составил 7,5%. При этом среди пациентов с генотипом CC достигли и удерживали уровень гликированного гемоглобина даже ниже целевого 80% больных при применении метформина в дозе 1700 мг в сутки в течение указанной длительности заболевания и соответствующей длительности его терапии. Исключение составили пациенты с глубокой декомпенсацией, нуждающиеся в инсулинотерапии, которые не соблюдали в течение всего периода лечения врачебные предписания о приеме метформина (таблица 1).

Таблица 1: Характеристика групп и уровень гликированного гемоглобина в зависимости от генотипа пациентов при длительном СД 2 типа и монотерапии метформином (Me [25p;75p])

Показатель	Генотип (частота встречаемости)		
	CC (0,14)	TC (0,45)	TT (0,41)
Возраст, лет	60,00 [55,00;64,00]	59,50 [55,00;66,00]	65,50 [58,00;69,00]
Длительность СД 2 типа, лет	9,5 [6,0;10,25]	10,2 [10,0;13,25]	10,0 [5,0;14,5]
Целевой HbA_1c, %	7,5		
Достигнутый HbA_1c,	6,90 [5,9;7,8] *p=0,029	8,61 [8,0;9,5]	8,5 [7,6;10,20]
Рекомендованная фармакотерапия	Метформин Инсулин длительного действия Ингибитор ДПП-4	Метформин Ингибиторы натрий глюкозного котранспортера-2 Инсулин длительного и короткого действия Ингибитор ДПП-4	Метформин Ингибиторы натрий глюкозного котранспортера-2 Инсулин длительного и короткого действия Ингибитор ДПП-4

Примечания: HbA_1 - гликированный гемоглобин; P - уровень статистической значимости; ДПП – дипептидилпептидаза.

© 2020 Global Journals

Ни один из представителей генотипов ТС и ТТ не достиг целевых значений гликированного гемоглобина. При этом HbA1c в указанных группах превышал целевые значения. Полученные данные свидетельствуют о том, что при ТС и ТТ генотипах применения метформина в качестве монотерапии для компенсации углеводного обмена недостаточно. Этот факт обусловливает необходимость интенсификации фармакотерапии СД путем применения комбинированной сахароснижающей фармакотерапии, в том числе инсулинотерапии.

У носителей СС генотипа метформин нормализует углеводно-липидный обмен и способен снизить глюколипотоксичность и инсулинорезистентность (ИР), защитить бета-клетку от интенсивного повреждения [13], но этот факт не отменяет прогрессирования периферической ИР, что находит отражение в показателе HOMA2, и возможного истощения имеющихся запасов бета-клетки. В то время как у носителей Т аллеля, вероятно, плейотропный эффект метформина на глюколипотоксичность не реализуется в полной мере из-за особенностей функционирования гена *eNOS3*, несмотря на возможное устранение гипергликемии в первое время после назначения. Таким пациентам изначально необходима корригирующая терапия ИР, желательно без использования стратегии лечения «до провала».

Примененная нами гомеостатическая модель оценки 2 (HOMA2), оценивает установившееся состояние функции бета-клеток (%B) и чувствительность к инсулину (%S), в процентах от нормальной контрольной популяции, а также уровень периферической инсулинорезистентности (ИР). У пациентов с СС генотипом, несмотря на высокие показатели функционирования бета-клеток, индекс периферической ИР (HOMA2-IR) сравним с таковым у представителей других генотипов. Это может свидетельствовать о том, что, несмотря на достаточную компенсацию углеводного обмена, истощение бета-клеток у пациентов с СС генотипом медленно, но прогрессирует (таблица 2).

Таблица 2: Показатели инсулинорезистентности у пациентов с различными генотипами при длительном СД 2 типа и монотерапии метформином (Me [25p;75p])

Показатель	Генотип (частота встречаемости)		
	CC (0,14)	TC (0,45)	TT (0,41)
HOMA 2-IR (уровень периферической ИР)	3,5 [1,86;3,64]	3,79 [1,13;4,14]	4,47 [2,34;5,25]
HOMA 2-B (установившееся состояние функции бета-клеток, % от нормального)	93,2 [67, 88;177,2] *p=0,0078	54,3 [35,7;65,5]	46,9 [29,7;74,85]
HOMA 2-IS (чувствительность к инсулину, % от нормальной)	34,7333 [27,5;53,8]	26,4 [24,1;88,8]	31,45[19,05;42,65]

Примечание. P - уровень статистической значимости.

IV. Заключение.

Таким образом, не только гипергликемия, невозможность достижения целевых суточных колебаний гликемии, но и нарастающая инсулинорезистентность является важным звеном патогенеза СД 2 типа и обязательной мишенью фармакологической коррекции, а перспективным направлением персонализации фармакотерапии – изучение подходов к коррекции инсулинорезистентности. Отправным пунктом для интенсификации фармакотерапии при этом должен стать не уже возросший гликированный гемоглобин, как следствие персистирующей гипергликемии, а прогнозируемое нарастание инсулинорезистентности, в том числе вследствие полиморфизма гена *eNOS3*.

Выявление наличия того или иного аллеля данного полиморфного гена предоставляет возможность более раннего назначения соответствующих препаратов в индивидуальной дозе для снижения инсулинорезистентности и вероятного ограничения прогрессирования сахарного диабета, а также увеличения степени компенсации углеводного обмена [14].

Литература

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 8th ed. Brussels: IDF, 2017.

© 2020 Global Journals

2. Hattersle A.T., Patel K.A. Precision diabetes: learning from monogenic diabetes. Diabetologia. 2017. 60:769–777 DOI 10.1007/s00125-017-4226-2.
3. Сорокина Ю.А., Ловцова Л.В., Ураков А.Л., Занозина О.В. Генетический полиморфизм у пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом 2-го типа. Современные технологии в медицине. 2019. 11 (2):57-62. DOI: 10.17691/stm2019.11.2.08
4. Rotroff D.M. et al. Genetic Variants in CPA6 and PRPF31 Are Associated With Variation in Response to Metformin in Individuals With Type 2 Diabetes Diabetes. 2018;67:1428–1440
5. Дедов И.И., Калашникова М.Ф., Белоусов Д.Ю., Рафальский В.В., Калашников В.Ю., Колбин А.С., Языкова Д.Р., Иваненко Л.Р. Фармакоэпидемиологические аспекты мониторинга здоровья пациентов с сахарным диабетом 2 типа: результаты Российского наблюдательного многоцентрового эпидемиологического исследования ФОРСАЙТ-СД 2. Сахарный диабет. 2016. 19(6): 443-456. doi: 10.14341/DM8146
6. Дедов И.И., Калашникова М.Ф., Белоусов Д.Ю., Колбин А.С., Рафальский В.В., Чеберда А.Е., Кантемирова М.А., Закиев В.Д., Фаеев В.В. Анализ стоимости болезни сахарного диабета 2 типа в Российской Федерации: результаты Российского многоцентрового наблюдательного фармакоэпидемиологического исследования ФОРСАЙТ-СД2. Сахарный диабет. 2017. 20(6):403-419. doi: 10.14341/DM9278
7. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 8-й выпуск. М.: УП ПРИНТ; 2018.
8. Кузнецов И.С., Сереженков В.А., Романцова Т.И., Ванин А.Ф. Роль метформина как донора оксида азота в регуляции углеводного обмена у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Сахарный диабет. 2013. 16(3):41-45
9. Alvim R.O. et al. General aspects of muscle glucose uptake. Anais da Academia Brasileira de Ciências. 2015. 87(1): 351-368 (Annals of the Brazilian Academy of Sciences) [In Portugal]
10. Патент на изобретение RU №2626670 C2, 2017 Сорокина Ю.А., Занозина О.В., Ловцова Л. В., Серопян М. Ю. Способ прогнозирования эффективности терапии больных сахарным диабетом 2 типа.
11. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 9-й выпуск. М.: УП ПРИНТ; 2019. 212 с
12. The Oxford Centre for Diabetes, Endocrinology and Metabolism. ver 2.2.3, https://www.dtu.ox.ac.uk/homacalculator/
13. Аметов А.С., Прудникова М.А. Метформин пролонгированного высвобождения – новый стандарт лечения сахарного диабета типа 2. Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2015. 1:19-26
14. Занозина О.В., Сорокина Ю.А., Ловцова Л.В., Ураков А.Л. Глиптины в инкретин-направленной фармакотерапии сахарного диабета: возможности и персонализация. Ремедиум Приволжье (Нижний Новгород) 2018 – 112 с.

References Références Referencias

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 8th ed. Brussels: IDF, 2017
2. Hattersle A.T., Patel K.A. Precision diabetes: learning from monogenic diabetes. Diabetologia. 2017. 60:769–777 DOI 10.1007/s00125-017-4226-2
3. Sorokina Yu.A, Lovtsova L.V., Urakov A.L., Zanozina O.V. Genetic Polymorphism in Patients with Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Mellitus. Sovremennye tekhnologii v medicine. 2019. 11 (2):57-62 [In Russian]. DOI: 10.17691/stm2019.11.2.08
4. Rotroff D.M. et al. Genetic Variants in CPA6 and PRPF31 Are Associated With Variation in Response to Metformin in Individuals With Type 2 Diabetes Diabetes. 2018;67:1428–1440
5. Dedov I.I., Kalashnikova M.F., Belousov D.Y., Rafalskii V.V., Kalashnikov V.Y., Kolbin A.S., Yazykova D.R., Ivanenko L.R.. Assessing routine healthcare pattern for type 2 diabetes mellitus in Russia:the results of pharmacoepidemiological study (FORSIGHT-DM2). Diabetes mellitus. 2016; 19(6):443-456 [In Russian]. doi: 10.14341/DM8146
6. Dedov I.I., Kalashnikova M.F., Belousov D.Y., Kolbin A.S., Rafalskiy V.V., Cheberda A.E., Kantemirova M.A., Zakiev V.D., Fadeyev V.V. Cost-of-Illness Analysis of Type 2 Diabetes Mellitus in the Russian Federation: Results from Russian multicenter, observational, pharmacoepidemiologic study of diabetes care for patients with type 2 diabetes mellitus (FORSIGHT-T2DM). Diabetes mellitus. 2017; 20(6): 403-419 [In Russian]. doi: 10.14341/DM9278
7. Dedov I.I, Shestakova M.V., Majorov A.Yu. Algorithms for specialized medical care for patients with diabetes. 9th ed. M.: UP PRINT; 2019. 212 p [In Russian]
8. Kuznecov I.S., Serezhenkov V.A., Romancova T.I., Vanin A.F. The role of metformin as a nitric oxide donor in the regulation of carbohydrate metabolism in patients with type 2 diabetes. Diabetes. 2013.16 (3): 41-45 [In Russian]
9. Alvim R.O. et al. General aspects of muscle glucose uptake. Anais da Academia Brasileira de Ciências. 2015. 87(1): 351-368 (Annals of the Brazilian Academy of Sciences) [In Portugal]

© 2020 Global Journals

10. Patent for invention RU №2626670 S2, 2017 Sorokina Yu.A., Zanozina O.V., Lovcova L.V., Seropyan M.Yu. Method for predicting the effectiveness of treatment of patients with type 2 diabetes.
11. Dedov I.I, Shestakova M.V., Majorov A.Yu. Algorithms for specialized medical care for patients with diabetes. 9th ed. M.: UP PRINT; 2019. 212 p [In Russian]
12. The Oxford Centre for Diabetes, Endocrinology and Metabolism. ver 2.2.3, https://www.dtu.ox.ac.uk/homacalculator/
13. Ametov A.S., Prudnikova M.A. Sustained release metformin is a new standard in the treatment of type 2 diabetes. Endokrinologiya: novosti, mneniya, obuchenie. 2015. 1:19-26 [In Russian]
14. Zanozina O.V., Sorokina Yu.A., Lovcova L.V., Urakov A.L. Gliptins in incretin-directed pharmacotherapy of diabetes mellitus: opportunities and personalization. Remedium Privolzh'e (Nizhnij Novgorod). 2018. 112 p.

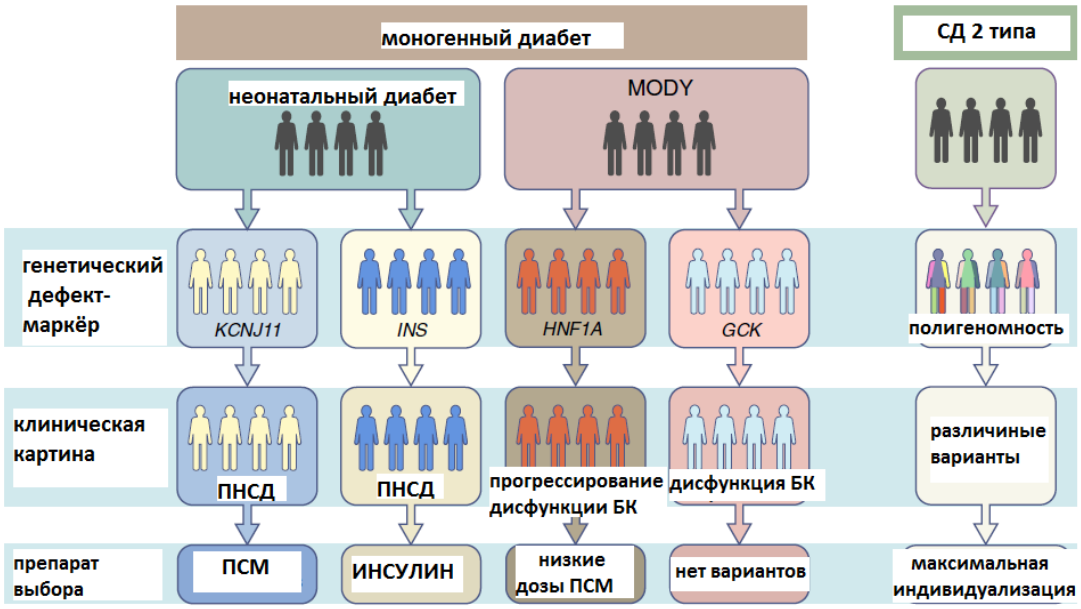


Рисунок 1: Современные тактики фармакотерапии. Адаптировано из A. T. Hattersle, K. A. Patel [2].

© 2020 Global Journals